

专
家
介
绍

余红平,博士,教授,博士生导师(受聘于中南大学),现任桂林医学院公共卫生学院院长。广西教育厅桂林医学院流行病学与卫生统计学学科负责人、预防医学重点实验室主任。目前受聘为中华预防医学会公共卫生教育分会第四届委员会委员、广西医学会临床流行病学与循证医学分会常委以及《应用预防医学杂志》副主编。长期从事复杂疾病分子流行病学教学和研究工作(环境、遗传因素在肝癌、肺癌、妊娠糖尿病等复杂疾病发病中的作用)。先后发表 SCI 收录论文 30 余篇,主要研究结果在《Cancer》、《DNA Repair》、《Molecular Carcinogenesis》、《Pharmacogenet Genomics》、《Tumor Biology》等专业期刊发表。先后主持和参与多项国家自然科学基金项目及省部级科研项目,并获多项科技成果奖。分别作为副主编、编委参编《医学科研入门》、《临床流行病学》、《预防医学》等多部教材。

Hedgehog 信号通路基因启动子区多态性与广西地区人群肝细胞癌易感性的关系

邱模勤¹, 杨丹², 于祥远¹, 秦林原¹, 贝春华¹, 王倩倩¹, 谭盛葵¹, 曾小云³, 仇小强³, 余红平^{1*}

(¹桂林医学院公共卫生学院,广西 桂林 541001;²广西壮族自治区疾病预防控制中心,广西 南宁 530028;³广西医科大学公共卫生学院,广西 南宁 530021)

[摘要] 目的:探讨 Hedgehog(Hh)信号通路基因启动子区多态性与广西地区人群肝细胞癌遗传易感性的关系。方法:采用以医院为基础的病例对照研究,以 1 041 例肝细胞癌患者和 1 074 例非肿瘤对照者为研究对象,应用 Sequenom Mass Array 基因分型技术检测 Hh 信号通路基因启动子区的 9 个潜在功能性多态性位点的基因型,并分析各多态性位点与肝细胞癌易感性的关系。结果:在调整年龄、性别、吸烟、饮酒以及 HBV 感染等因素后,携带 STK36 基因 rs34237608 AG 基因型者罹患肝细胞癌的风险降低(OR=0.67,95%CI=0.47~0.95; $P=0.025$);GG 基因型与肝细胞癌易感性之间的关系无统计学意义($P > 0.05$);在显性模型下,rs34237608 位点 AG/GG 基因型可降低罹患肝细胞癌的风险(OR=0.67,95%CI=0.48~0.95; $P=0.025$)。本研究未发现其他候选位点多态性与肝细胞癌易感性有统计学意义。结论:STK36 基因 rs34237608 位点多态性可能与广西人群肝细胞癌易感性有关联。

[关键词] 肝细胞癌;易感性;Hedgehog 信号通路基因;多态性

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)06-653-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20160603

Association between single nucleotide polymorphisms in the promoter regions of Hedgehog signaling pathway genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi population

Qiu Moqin¹, Yang Dan², Yu Xiangyuan¹, Qin Linyuan¹, Bei Chunhua¹, Wang Qianqian¹, Tan Shengkui¹, Zeng Xiaoyun¹, Qiu Xiaoqiang³, Yu Hongping^{1*}

(¹School of Public Health, Guilin Medical College, Guilin 541001; ²Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028; ³School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in the promoter regions of

[基金项目] 国家自然科学基金(81460516);广西自然科学基金(2015GXNSFCB139007)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yhp268@163.com

Hedgehog signaling pathway genes and the risk of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** A hospital-based case-control study was conducted in 1 041 patients with HCC and 1 074 cancer-free controls. Using the Sequenom Mass Array platform, we detected nine candidate SNPs and then evaluated the associations between the selected SNPs and HCC risk. **Results:** After adjusted by age, sex, smoking, drinking status and HBV infection, the results showed that the genotype AG of STK36 gene rs34237608 polymorphism was significantly associated with a decreased risk of HCC(AG vs. AA; OR=0.67, 95%CI= 0.47-0.95; P=0.025), while the GG genotype was not ($P > 0.05$). In the dominant model, rs34237608 polymorphism was significantly associated with HCC risk(AG/GG vs. AA; OR=0.67, 95% CI=0.48-0.95; P=0.025). No significant associations between other SNPs and HCC risk were found. **Conclusion:** The STK36 gene rs34237608 A>G polymorphism may contribute to susceptibility to HCC in Guangxi population.

[Key words] hepatocellular carcinoma; susceptibility; Hedgehog signaling pathway gene; polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(06):653-658]

肝细胞癌(简称肝癌)为全球最常见的恶性肿瘤之一。据估计,2012年全球肝癌新发病人人数约为78.2万例,死亡人数约为74.5万例,而中国的肝癌新发病人人数和死亡人数约占全球的50%,而且肝癌的发病年龄有逐渐年轻化的趋势^[1]。肝癌的发生发展是一个复杂的过程,不仅与生活习惯、环境暴露因素等有关,也与个体的遗传背景有关。流行病学研究结果表明,肝癌的主要环境暴露危险因素有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、黄曲霉毒素暴露、过量饮酒及吸烟等。但是即使暴露于相同环境下,最终仅有一小部分个体罹患肝癌,提示个体遗传易感性也起重要作用^[2-3]。

近年来研究表明, Hedgehog(Hh)信号通路异常与肿瘤的发生发展关系密切^[4]。当存在Hh时, Hh信号肽结合膜受体PTCH(patchd)蛋白分子,使PTCH分子对SMO(smoothened)的抑制作用随之被解除, SMO被释放进入胞内,这一过程是通过引发细胞内信号转导来激活下游转录因子GLI(gliotactin)家族,最终可诱导下游多种靶基因转录和表达,从而影响细胞增殖和组织分化、发育^[5]。目前研究证实, Hh信号通路过度激活可促进肝癌细胞的增殖,从而在肝癌的发生发展过程中起重要作用^[6-8]。单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)是人类基因组DNA序列可遗传变异的主要形式之一,是决定人类疾病遗传易感性的核心信息,已被广泛用于疾病遗传易感性、治疗效果和预后评估等反映个体间差异的研究领域中^[9-10]。迄今为止,国内外有关Hh信号通路基因多态性位点的遗传变异与肝癌发病风险等方面研究匮乏。本研究拟采用以医院为基础的病例-对照研究方法,以广西地区人群1 041例肝癌病例和1 074例非肿瘤对照者为研究对象,探讨Hh信号通路重要基因启动子区的潜在功能性

SNP与肝癌易感性的关系,为揭示肝癌的发病机制及其防治提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选择于2007年6月—2011年4月在广西医科大学肿瘤医院入院的肝癌患者,所有肝癌病例均首次经临床表现、病理学确诊,入院前未接受化疗和(或)放疗,共1 041例作为病例组。同期收集该院的非肿瘤患者,所有对象既往均无恶性肿瘤病史,且要求性别、年龄(± 5 岁)与病例组频数匹配,共1 074例作为对照组。经研究对象签署知情同意书之后,由经培训的调查员进行问卷调查,收集所有研究对象的一般人口学以及暴露因素资料,其中对吸烟史和饮酒史的定义如下:一生中累积或持续吸烟时间超过6个月者为有吸烟史;每周饮酒至少1次并且已超过6个月者为有饮酒史。每个研究对象入院次日采集其空腹外周静脉血约3 mL,采用酚-氯仿法提取全基因组DNA, -20°C 保存以备后续实验分析使用。

1.2 方法

1.2.1 Hedgehog 信号通路基因启动子区 SNP 的选择

本研究选择 Hedgehog 信号通路中 11 个关键基因 SHH、IHH、DHH、PTCH1、PTCH2、SMO、GLI1、GLI2、GLI3、SKT36(FU)、SUFU 作为本研究的候选基因。基于 Hap Map 数据库和 NCBI-dbSNP 数据库,并结合 NIEHS FuncPred 软件,筛选所有候选基因启动子区的潜在功能性 SNP 位点。选择标准:①在中国北京人群(Han Chinese in Beijing, HCB)中最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)大于 0.05;②候选 SNP 位点位于基因启动子区转录因子结合位点,且各 SNP 位点之间 $LD(r^2) < 0.8$ 。最终有 5 个基因的 9 个 SNP 位点符合本次筛选条件,它们分别是:SHH 基因

rs872723 (C>T)、rs9333596 (T>C)、PTCH 基因 rs16909919 (C>T)、GLI1 基因 rs2242578 (G>C)、rs10783827 (G>T)、GLI3 基因 rs10951668 (A>C)、STK36 基因 rs2241527 (G>A)、rs34237608 (A>G)、rs1344645(G>T)(表 1)。

表 1 Hh 信号通路中各多态性位点信息

Table 1 Information of Hh signaling pathway gene polymorphisms

基因	rs 号	碱基突变	MAF	HWE
SHH	rs872723	C>T	0.071	0.663
	rs9333596	T>C	0.182	0.430
PTCH	rs16909919	C>T	0.314	0.571
	rs2242578	G>C	0.444	0.755
GLI1	rs10783827	G>T	0.267	0.933
	rs10951668	A>C	0.300	0.199
STK36	rs2241527	G>A	0.058	0.841
	rs34237608	A>G	0.167	0.055
	rs1344645	G>T	0.151	0.059

MAF(minor allele frequency): 最小等位基因频率;HWE(Hardy-Weinberg equilibrium): 哈迪温伯格遗传平衡定律。

1.2.2 基因型检测

本研究应用 Sequenom Mass Array SNP 分型技术对 9 个候选 SNP 位点进行基因型检测。PCR 反应体系(总体积为 4 μ L)包括: 10 \times PCR Buffer 0.5 μ L、25 mmol/L MgCl₂ 0.4 μ L、25 mmol/L dNTP mix 0.1 μ L、5 U/ μ L HotStar Taq 0.2 μ L、PCR primer mix 1 μ L、去离子水 1.8 μ L。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 15 min; 94 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 56 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 循环 45 次; 72 $^{\circ}$ C 延伸 3 min; 4 $^{\circ}$ C 保持。PCR 产物经 SAP 反应、单碱基延伸反应、去盐, 芯片点样之后采用 Sequenom Mass Array 系统进行检测。基因型检测由北京博森生物科技有限公司完成。

1.2.3 质量控制

随机抽取 5% 的样本进行盲法重复检测, 检测结果一致率为 100%; 所有数据资料采用 Epidata3.0 软件双录入。资料录入后, 检查数据如有非一致性时, 应该重新校对变量数据与原始资料, 予以更正或确认; 并且对每一个变量进行逻辑检查, 对于不符合逻辑的数据应该认真考虑是否予以剔除。

1.3 统计学方法

利用 SAS 统计软件(version 9.1.3)对数据进行统计学分析。采用 χ^2 检验比较病例组和对照组的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、HBV 感染及各 SNP 位点基因型频数之间的差异。应用拟合优度 χ^2 检验分析对照组中各 SNP 基因型频率分布是否符合

HWE 平衡。采用多因素 Logistic 回归分析法计算比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI), 分析各 SNP 基因型与肝癌发病风险之间的关系。所有检验均为双侧概率检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学特征和相关影响因素分布

本研究病例组共 1 041 例, 年龄 18~70 岁, 中位年龄 47.0 岁, 其中 909 例(87.32%)为男性, 132 例(12.68%)为女性; 对照组 1 074 例, 年龄 18~70 岁, 中位年龄 49.0 岁, 其中 945 例(87.99%)为男性, 女性 129 例(12.01%)。病例组和对照组性别分布差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组年龄分布存在差异($P < 0.05$); 吸烟者、饮酒者、HBV 感染者人数在病例组所占比例高于对照组, 在两组间的分布差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 肝癌病例组与对照组的一般人口学特征和相关暴露因素分布

Table 2 Frequency distributions of selected variables in HCC cases and cancer-free controls

变量	病例组[n(%)]	对照组[n(%)]	χ^2 值	P 值
年龄			3.977	0.046
≤ 47 岁	459(44.09)	520(48.42)		
> 47 岁	582(55.91)	554(51.58)		
性别			0.219	0.640
男	909(87.32)	945(87.99)		
女	132(12.68)	129(12.01)		
吸烟			120.640	< 0.001
否	659(63.30)	905(84.26)		
是	382(36.70)	169(15.74)		
饮酒			120.020	< 0.001
否	694(66.67)	932(86.78)		
是	347(33.33)	142(13.22)		
HBV 感染			1 180.430	< 0.001
阴性	171(16.43)	976(90.88)		
阳性	870(83.57)	98(9.12)		

2.2 Hh 信号通路中各基因 SNP 位点多态性与肝癌发病风险的关系

Hh 信号通路中各基因 SNP 位点的各基因型在对照组中的频数分布均符合 HWE 遗传平衡定律(表 1)。STK36 基因 rs34237608 位点的野生基因型 AA、突变杂合基因型 AG 和突变纯合基因型 GG 在病例组和对照组中频率分布差异无统计学意义, 但在显性模型下, 病例组和对照组中的 AG/GG 基因频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$); 其他多态位

点基因型及等位基因频率分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在调整年龄、性别、吸烟、饮酒以及 HBV 感染等因素后,与携带 STK36 基因 rs34237608 AA 基因型的研究对象相比,AG 基因型的肝癌风险 OR 为 0.67 (95%CI=0.47~0.95, $P=$

0.025),GG 基因型的 OR 为 0.78 (95%CI=0.19~3.25, $P=0.737$);在显性模型下,rs34237608 AG/GG 基因型的 OR 为 0.67 (95%CI=0.48~0.95, $P=0.025$)。本研究未发现其他候选位点多态性与肝癌发病风险有统计学关联(表 3)。

表 3 Hh 信号通路相关基因 SNP 基因型分布及其与肝癌易感性的关系

Table 3 Genotype and frequencies of Hh signaling pathway gene single nucleotide polymorphism in cases and controls and their association with the risk of HCC

基因型	病例组[n(%)]	对照组[n(%)]	P 值 ^a	校正 OR(95% CI) ^b	P 值 ^b
SHH rs872723					
CC	856(84.17)	893(84.56)	0.663	1.00	
TC	153(15.04)	158(14.97)		0.94(0.65~1.37)	0.744
TT	8(0.79)	5(0.47)		1.58(0.28~8.99)	0.606
TC/TT	161(15.83)	163(15.44)	0.804	0.95(0.66~1.38)	0.820
SHH rs9333596					
TT	837(80.48)	863(80.50)	0.429	1.00	
CT	192(18.46)	203(18.94)		0.50(0.11~2.23)	0.365
CC	11(1.06)	6(0.56)		0.52(0.12~2.24)	0.378
TC/CC	203(19.52)	209(19.50)	0.989	0.51(0.12~2.23)	0.373
PTCH rs16909919					
CC	455(44.43)	449(42.36)	0.571	1.00	
TC	455(44.43)	495(46.70)		0.90(0.68~1.19)	0.446
TT	114(11.14)	116(10.94)		0.84(0.54~1.32)	0.450
TC/TT	569(55.57)	611(57.64)	0.339	0.88(0.68~1.16)	0.372
GLI1 rs2242578					
GG	479(46.64)	421(39.64)	0.755	1.00	
CG	391(38.07)	485(45.67)		0.94(0.63~1.40)	0.763
CC	157(15.29)	156(14.69)	0.702	0.83(0.55~1.25)	0.373
CG/CC	548(53.36)	641(60.36)	0.462	0.89(0.61~1.29)	0.540
GLI1 rs10783827					
GG	603(58.43)	631(59.19)	0.932	1.00	
GT	370(35.85)	374(35.09)		1.06(0.80~1.40)	0.689
TT	59(5.72)	61(5.72)		1.33(0.76~2.34)	0.312
GT/TT	429(41.57)	435(40.81)	0.723	1.09(0.84~1.43)	0.505
GLI3 rs10951668					
AA	569(54.98)	563(52.81)	0.199	1.00	
AC	400(38.65)	414(38.84)		0.98(0.74~1.29)	0.861
CC	66(6.37)	89(8.35)		0.79(0.47~1.33)	0.381
AC/CC	466(45.02)	503(47.19)	0.320	0.94(0.72~1.23)	0.666
STK36 rs2241527					
GG	971(93.28)	996(92.74)	0.841	1.00	
GA	68(6.53)	75(6.98)		1.19(0.08~18.03)	0.898
AA	2(0.19)	3(0.28)		1.04(0.07~15.06)	0.976
GA/AA	70(6.72)	78(7.26)		1.05(0.07~15.12)	0.971
STK36 rs34237608					
AA	863(83.62)	853(79.65)	0.055	1.00	
AG	163(15.80)	208(19.42)		0.67(0.47~0.95)	0.025
GG	6(0.58)	10(0.93)		0.78(0.19~3.25)	0.737
AG/GG	169(16.38)	218(20.35)	0.019	0.67(0.48~0.95)	0.025
STK36 rs1344645					
GG	835(81.54)	833(78.36)	0.059	1.00	
GT	174(16.99)	220(20.70)		0.89(0.63~1.24)	0.482
TT	15(1.47)	10(0.94)		1.45(0.45~4.65)	0.531
GT/TT	189(18.46)	230(21.64)	0.070	0.91(0.66~1.27)	0.594

a: 双侧 χ^2 检验; b: 校正年龄、性别、吸烟、饮酒以及 HBV 感染的多因素 Logistic 回归。

2.3 STK36 基因 rs34237608 位点与肝癌发病关系的分层分析

对年龄、性别、吸烟、饮酒与 HBV 感染等因素进行进一步的分层分析, 结果显示, 携带 rs34237608 位点 AG 或 GG 基因型降低个体罹患肝癌的风险在

女性(OR=0.60, 95%CI=0.41~0.88; P=0.009)、未吸烟者(OR=0.57, 95%CI=0.38~0.88; P=0.010)和未饮酒者(OR=0.65, 95%CI=0.43~0.98; P=0.040)中具有统计学意义(P < 0.05, 表 4), 但这些因素与 rs34237608 位点多态性无交互作用(P > 0.05)。

表 4 rs34237608 位点多态性与肝癌发病风险的分层分析

Table 4 Stratification analysis of associations between rs34237608 polymorphism and HCC risk

变量	rs34237608 (病例/对照)		AA vs. AG+GG	P 值 ^a	P 值 ^b
	AA	AG+GG	OR(95% CI) ^a		
年龄					
≤47 岁	381/419	75/99	0.68(0.39~1.16)	0.163	0.571
>47 岁	482/434	94/119	0.65(0.41~1.04)	0.074	
性别					
男	753/746	147/196	1.16(0.46~2.97)	0.747	0.264
女	110/107	22/22	0.60(0.41~0.88)	0.009	
吸烟					
否	545/714	110/187	0.57(0.38~0.88)	0.010	0.182
是	318/139	59/31	0.93(0.48~1.84)	0.854	
饮酒					
否	567/734	121/194	0.65(0.43~0.98)	0.040	0.848
是	296/119	48/24	0.68(0.32~1.43)	0.308	
HBV 感染					
否	146/778	23/195	0.66(0.41~1.09)	0.104	0.826
是	717/75	146/23	0.66(0.39~1.10)	0.112	

a:校正了年龄、性别、吸烟、饮酒以及 HBV 感染等因素;b:基因多态性-各自变量的交互作用 P 值。

3 讨论

肝癌发生发展是多因素、多步骤的复杂过程, 其中个体遗传易感性起着重要作用。Hh 信号通路包含 Hh 信号肽(SHH, IHH, DHH)、跨膜受体(PTCH, SMO) 下游锌指转录因子 GLI、FU 和 FU 的抑制因子(SUFU)等蛋白, 其中 SUFU 是该通路重要的负性调控因子。Hh 通路保守存在于肝细胞的整个生命过程, 从内胚层肝前体细胞、胚胎干细胞到成体肝细胞等各期均有 Hh 信号的应答, 在肝脏发育过程中起重要作用。目前研究发现, Hh 信号通路异常在肝癌的发生、发展过程中具有关键作用^[11-15]。Fu 等^[12]在 38 个肝癌组织中检测到 66% 的肝癌组织中 PTCH 高表达, 并发现中、高分化的肝癌组织 PTCH 表达高于低分化肝癌组织。Huang 等^[13]通过检测 115 例肝癌组织, 发现 SHH、PTCH1 和 GLI1 在 50% 以上肝癌组织表达异常。Eichenmüller 等^[14]研究 Hh 信号通路过度激活对幼儿肝母细胞瘤的影响发现, 肝母细胞瘤组织 GLI1 和 PTCH1 的转录水平与正常肝组织进行对比分别增高了 65% 和 30%, 这说明在胚胎肝细胞恶变过程中 Hh 信号通路激活起到重要作用。Kim 等^[15]

采用反义寡核苷酸 GLI2 转染肝癌细胞, 发现 GLI2 可能通过调节 Bcl-2、c-myc 和 p27 途径而抑制肝癌细胞增殖。

本研究以广西地区人群 1 041 例肝癌病例和 1 074 例非肿瘤对照者为研究对象, 探讨 Hh 信号通路基因启动子区的 9 个潜在功能性 SNP 位点(SHH rs872723、rs9333596、PTCH rs16909919、GLI1 rs2242578、rs10783827、GLI3 rs10951668、STK36 rs2241527、rs34237608、rs1344645)与肝癌遗传易感性关系。迄今为止, 有关这些候选 SNP 位点与肝癌易感性的相关性报道很少。目前仅有一篇小样本量的有关 PTCH 基因单核苷酸多态性的研究报道。Fu 等^[12]以 171 例肝癌和 162 例健康对照为研究对象, 探讨 PTCH 基因 3 个 SNP 位点(A1056G、T1665C、C1686T)与肝癌遗传易感性的关系, 但并未发现这 3 个 SNP 位点与肝癌遗传易感性有显著性关联。本研究结果亦未发现 PTCH 基因启动子区的 rs16909919 与肝癌遗传易感性有关联。本研究发现 STK36 基因 rs34237608 AG 基因型与罹患肝癌的风险降低有关联, 而 GG 基因型与肝癌风险无关联(以 AA 基因型为参照, AG 调整后的 OR 值为 0.67, 95%CI

为 0.47~0.95;GG 调整后的 OR 值为 0.78,95%CI 为 0.19~3.25),这可能与本研究该位点 GG 基因型频数过少而使得统计学检验效能受限有关。在显性模型下发现 rs34237608 AG/GG 基因型可以减小肝癌的发病风险。本研究首次发现 Hh 信号通路的 STK36 基因 rs34237608(A>G)可能与广西人群肝癌的发病风险有关。研究证实,位于 DNA 的非编码区(non-coding region),特别是基因上游启动子区域的 SNP 位点,可能影响基因的转录过程而改变 mRNA 的转录及表达,进而影响蛋白质的表达和功能^[16-18]。rs34237608 位于 STK36 基因的启动子区,因此我们推测,该位点 A 到 G 的突变可能影响 STK36 基因的转录而影响 STK36 蛋白的功能,继而可能导致 Hh 通路信号转导异常,从而在肝癌的发病过程中起作用。

本研究为以医院为基础的病例对照研究,可能存在选择偏倚。此外,虽然本研究病例组和对照组的样本量分别达到 1 041 例和 1 074 例,但个别基因多态位点的某种基因型如 SHH 基因 rs872723 位点的 TT 基因型和 STK36 基因 rs2241527 位点的 AA 基因型携带者较少,TT 基因型在病例组和对照组中分别为 8 例和 5 例,AA 基因型在病例组和对照组中分别为 2 例和 3 例。因此,本研究结果的统计学检验效能受到一定程度的限制。

本研究首次在中国广西人群中发现 Hh 信号通路 STK36 基因启动子区 rs34237608 位点多态性与广西人群肝癌的发病风险可能有关。但本研究结论仍需在大样本不同人群中结合生物学功能研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Xie HY, Xing CY, Wei BJ, et al. Association of IGF1R polymorphisms with the development of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Tissue Antigens*, 2014, 84(3): 264-270
- [3] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264-1273.e1
- [4] 张雷,姜德清. Hedgehog 信号通路在肝细胞癌中的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(7): 1107-1108
- [5] Cohen MM. The hedgehog signaling network[J]. *Am J Med Genet A*, 2003, 123A(1): 5-28
- [6] Steinway SN, Zañudo JG, Ding W, et al. Network modeling of TGF β signaling in hepatocellular carcinoma epithelial-to-mesenchymal transition reveals joint sonic hedgehog and Wnt pathway activation[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21): 5963-5977
- [7] Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, et al. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(22): 5912-5920
- [8] Chen JS, Huang XH, Wang Q, et al. Sonic hedgehog signaling pathway induces cell migration and invasion through focal adhesion kinase/AKT signaling-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in liver cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 10-19
- [9] 钱粉红,张倩,卞秀娟,等. Toll 样受体 2 亚家族基因单核苷酸多态性与哮喘的关系研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(3): 373-379
- [10] 陈慧芬,张德平,邱玉英,等. ADRB2 基因多态性/单倍型与中国汉族人群哮喘的相关性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(3): 323-329
- [11] Wang Y, Han C, Lu L, et al. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 995-1010
- [12] Fu X, Wang Q, Chen X, et al. Expression patterns and polymorphisms of PTCH in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. *Exp Mol Pathol*, 2008, 84(3): 195-199
- [13] Huang S, He J, Zhang X, et al. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(7): 1334-1340
- [14] Eichenmüller M, Gruner I, Hagl B, et al. Blocking the hedgehog pathway inhibits hepatoblastoma growth[J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 482-490
- [15] Kim Y, Yoon JW, Xiao X, et al. Selective down-regulation of glioma-associated oncogene 2 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3583-3593
- [16] Qiu M, Liu Y, Yu X, et al. Interaction between p53 codon 72 and MDM2 309T>G polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3863-3870
- [17] Chu H, Zhong D, Tang J, et al. A functional variant in miR-143 promoter contributes to prostate cancer risk[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(2): 403-414
- [18] Xiao S, Cui S, Lu X, et al. The ERCC2/XPD Lys751Gln polymorphism affects DNA repair of benzo[a]pyrene induced damage, tested in an in vitro model[J]. *Toxicol in Vitro*, 2016 [2016-04-30]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233316300820>. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.04.015